

# Protoberberine alkaloidを原料とする二,三の isoquinoline alkaloid類の生体内変換型合成

著者	今井 二郎
号	90
発行年	1978
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/15866">http://hdl.handle.net/10097/15866</a>

氏 名 (本籍)	いま 今	い 井	じ 二	ろう 朗
学 位 の 種 類	薬	学	博	士
学 位 記 番 号	薬 博 第	9 0	号	
学位授与年月日	昭 和 5 4 年	3 月	2 7 日	
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当			
研究科専門課程	東北大学大学院薬学研究科 (博士課程) 薬学専攻			
学 位 論 文 題 目	Protoberberine alkaloid を原料とする 二, 三の isoquinoline alkaloid 類の生 体内変換型合成			

(主 査)

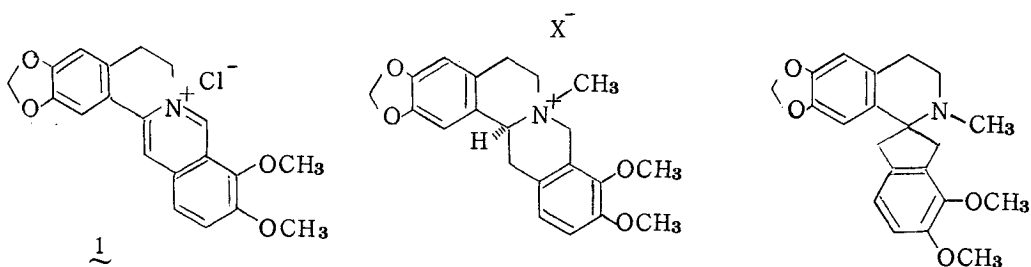
論文審査委員 教授 野 副 重 男 教授 亀 谷 哲 治

教授 高 野 誠 一

# 論文内容要旨

## 一章 Stevens 転位反応による Spirobenzylisoquinoline-type alkaloid の合成

Spirobenzylisoquinoline-type alkaloid はある種のケシ科植物中で protoberberine-type alkaloid と共存することが知られており、両 alkaloid の化学的相互変換に関する論文も数多く報告されている。著者はこれまでに合成されたことのなかった光学活性な spirobenzylisoquinoline を得る目的で(−) (13aS) -β-canadine methochloride (2a) および(+)(13aR) -β-canadine methochloride (2b) の Stevens 転位反応を検討した。2a を n-butyllithium のようなカルバニオン試薬と処理すると、光学活性な spirobenzylisoquinoline 3a が約 60 % の収率で得られた。3a の構造は Hofmann 分解反応を繰り返すことにより 5 を経て、窒素原子を含めぬ化合物 4 が得られることより証明された。同様にして 2b をカルバニオン試薬と処理すれば、さきの 3a の光学対掌体である 3b が得られる。3a, 3b の絶対構造は両者の CD スペクトルを測定することにより、3a を C<sub>13a</sub> R, 3b を C<sub>13a</sub> S と決定した。このことから、本転位反応は Chart 1 に示すように S<sub>Ni</sub> メカニズムで進行し、反応の過程で光学活性が失われないことが明らかになった。また一方、著者は、berberine 1 より 6, 7 を経て合成される(+)thalictrovine methochloride(8)についても Stevens 転位反応を検討した。8 をカルバニオン試薬と処理すると Spirobenzylisoquinoline 9 が低収率 (約 6 %) ながら生成した。本反応も 2a の場合と同じく S<sub>Ni</sub> メカニズムで進行すると考えられるので、C-13 メチルは窒素と同じ方向にあると推定される。このことは NMR に於いて、C-1 水素と C-13 水素の間に 8 % の NOE が観測されることから証明された。



2a (13aS)

2b (13aR)

3a (13aR)

3b (13aS)

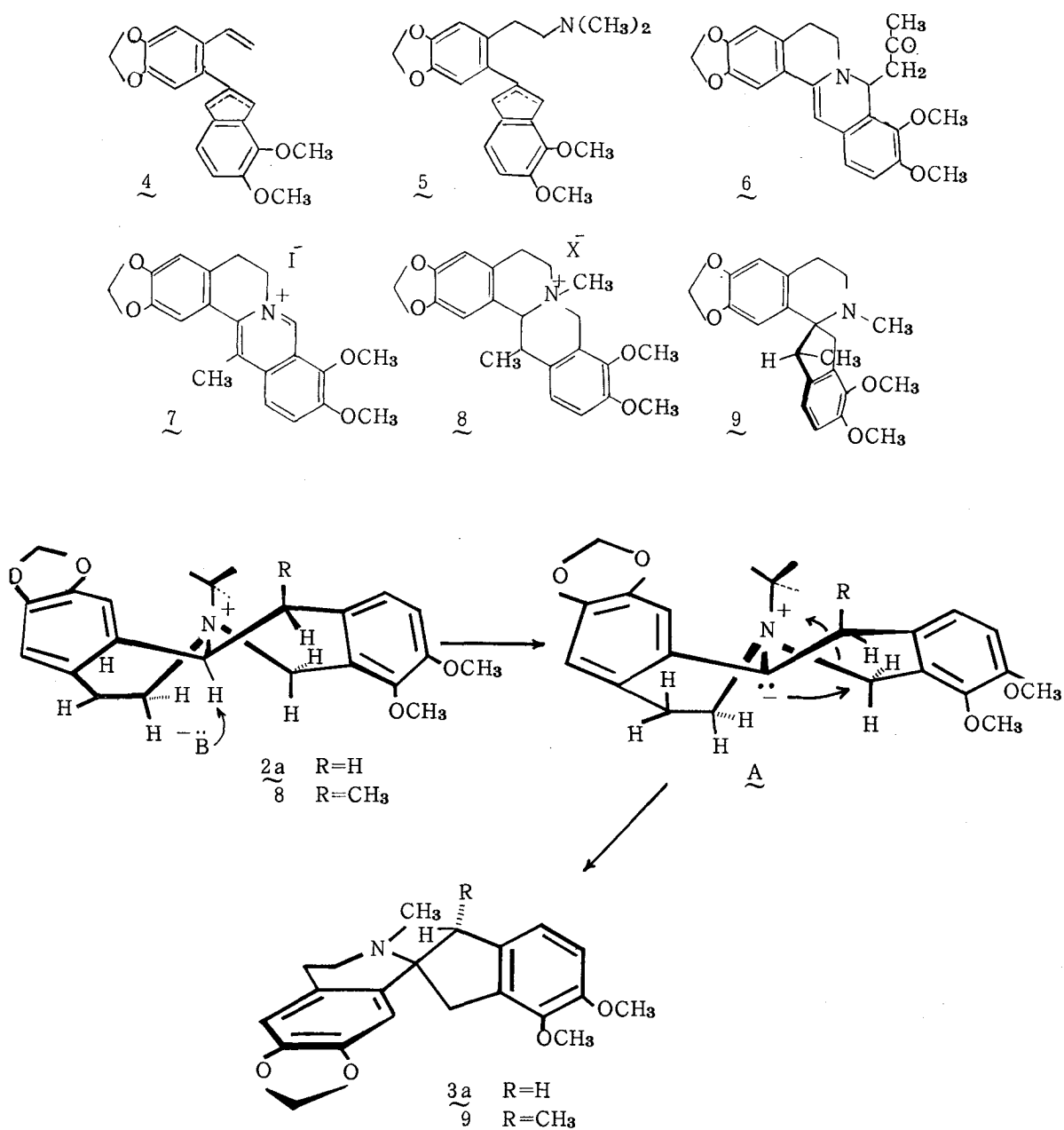
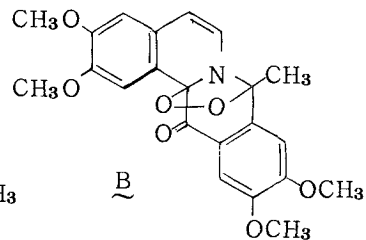
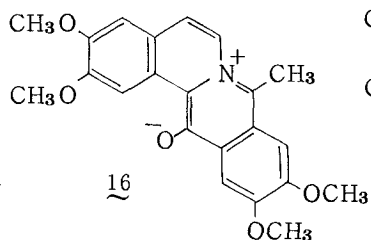
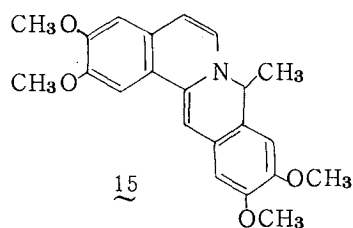
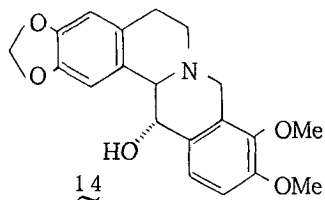
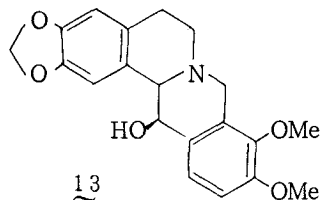
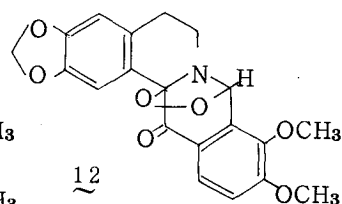
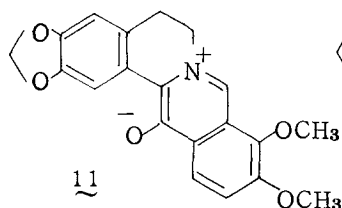
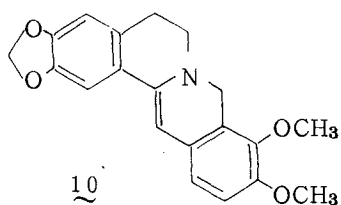


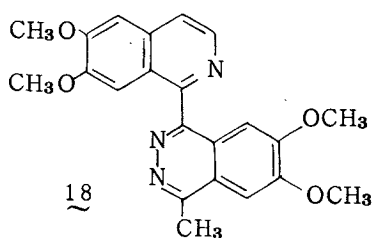
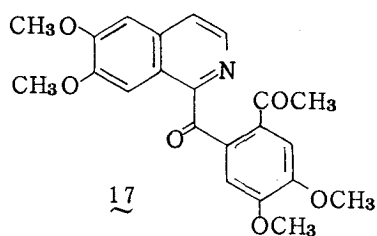
Chart 1

## 二章 Protoberberine-type alkaloid の酸素酸化反応

protoberberine-type alkaloid は薬物として多く用いられているにもかかわらず、その生体内代謝についてはほとんど報告がみあたらない。酸化反応は生体内代謝の典型的なタイプの

一つであり, benzyloisoquinoline-type alkaloidで見られる, 生体変換反応と活性酸素による酸化反応の類似性から考えると protoberberine-type alkaloid について活性酸素による酸化反応を検討することは有意義なことと思われる。一方, phthalideisoquinoline-type alkaloid のようにより酸素化の進行した alkaloid を protoberberine から導こうとする際にも酸化反応は重要な step となることが予想される。以上のような観点から著者は dihydroberberine 10, および dihydrocoralyne 15 について酸素酸化反応を検討した。その結果, 両者とも適当な条件を選ぶことにより, C-13 位が酸素化された phenolbetaine 11 および 16 が好収率で生成することがわかった。berberine phenolbetaine 11 については適当なアルコ

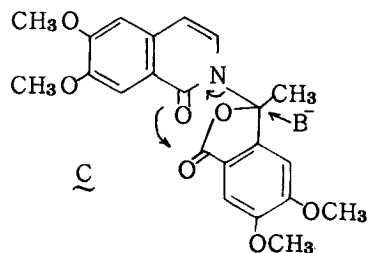
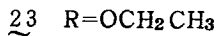
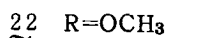
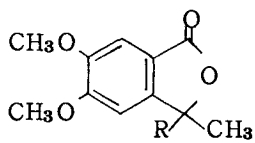
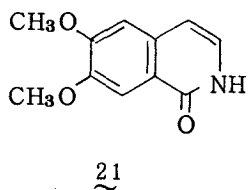
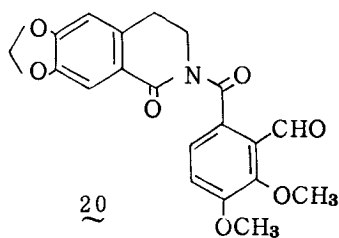
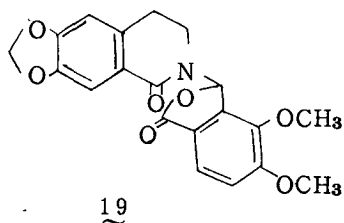




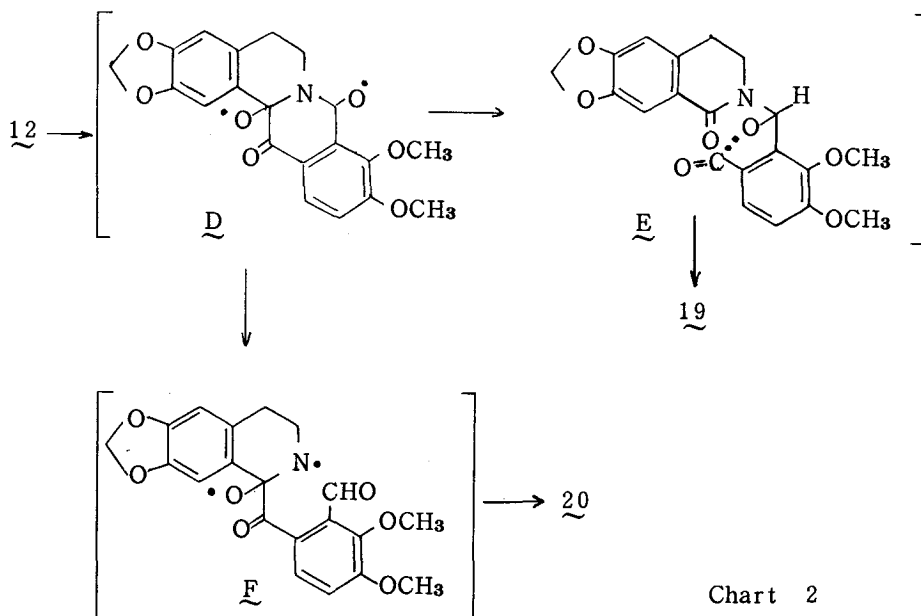
ール溶媒中で水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより(+) - 13 - epi - ophiocarpine (13), および (+) - 13 - epi - ophiocarpine (14) へと導くことができた。さらに phenolbetaine 11, 16 はそれら自身も酸素に対する感受性に富み, 11 は epidioxide 12 を, 16 は papaveraldine 誘導体 17 を与えることがわかった。12 は塩化第 1 スズと処理することにより phenolbetaine 11 を再生し, 水素化ホウ素ナトリウムと処理することにより 13 および 14 を与えることなどからその構造を決定した。また, 17 は抱水ヒドラジンと加熱すると phthaladine 誘導体 18 を与えることなどから構造を証明した。17 は epidioxide 中間体 B を経て生成するものと推定される。

### 三章 protoberberine phenolbetaine 類の酸化的環開裂反応

epidioxide 12 は, 光, 熱, 酸, アルカリなどに対して多様な反応性を示す。12 を中圧水銀ランプにて光照射すると, berberal 19 とアルデヒド体 20 へと異性化する。このような異



性化は 12 を結晶状態で数ヶ月間放置することによってもおこり、硫酸第一鉄と処理してもおこる。一方、phenolbetaine 16 をナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのような求核試薬を含む溶媒に溶解し、これに酸素気流通導下、中圧水銀灯で光照射するとC環の酸化的開裂がおこり isoquinolone 21 と phthalide 22 又は 23 が生成する。12 から 19, 20 が生成する反応は Chart 2 に示すように epidioxide 12 の O-O 結合のラジカル的開裂によって開始されると



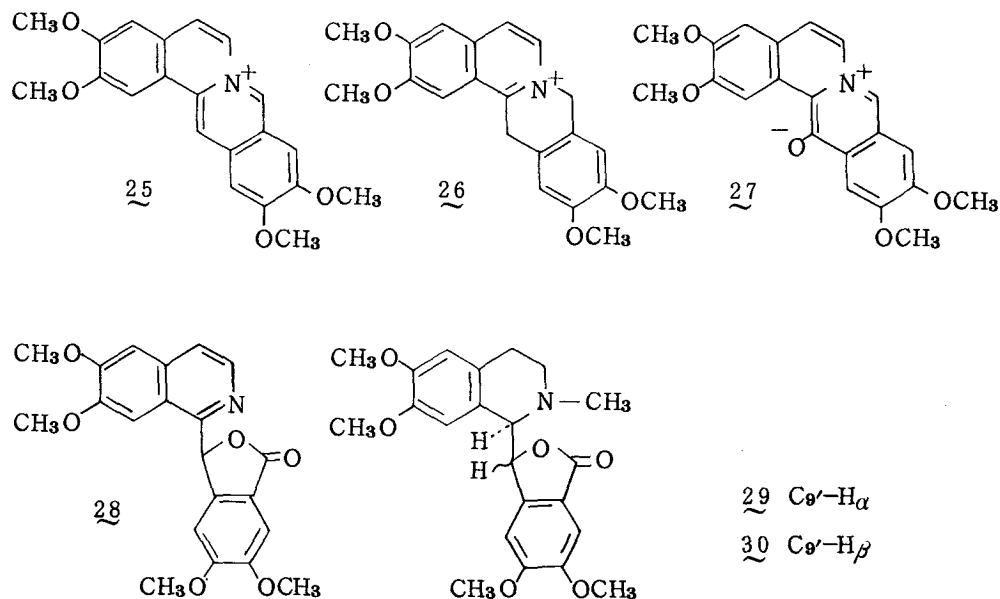
考えられ、他方、16 から 21, 22, 23 が生成する反応も、epidioxide 中間体 B から berberal 型中間体 C に異性化した後、求核試薬の攻撃によりそれぞれの生成物を与えると考えられる。

benzylisoquinoline-type alkaloid は in vitro 系での酵素的酸素酸化により isoquinolone および phthalide 類を与えることが知られているので、上のような環開裂反応が protoberberine-type alkaloid で化学的に観測されたことは、同 alkaloid の生体内代謝を検討する上でも興味深い。

#### 四章 phthalideisoquinoline-type alkaloid の合成

protoberberinephenol betaine 類が酸素に対する反応性に富み、生成する epidioxide も化学的反応性が高いことは既に述べた。著者はこのような phenolbetaine の反応性を利用して phthalideisoquinoline-type alkaloid を導くことを企てた。すなわち、8-norcoralyne 25 より 26 を経て合成された norcoralyne phenolbetaine 27 を光増感酸素酸化に付したのち、反応液に水素化ホウ素ナトリウムを加えると phthalideisoquinoline 28 が生成する。本反応

に於いてもまず epidioxide 中間体 G が生成したのち中間体 H に異性化し、このものが還元後、



転位をおこして 28 を生成すると考えられる。(chart 3)

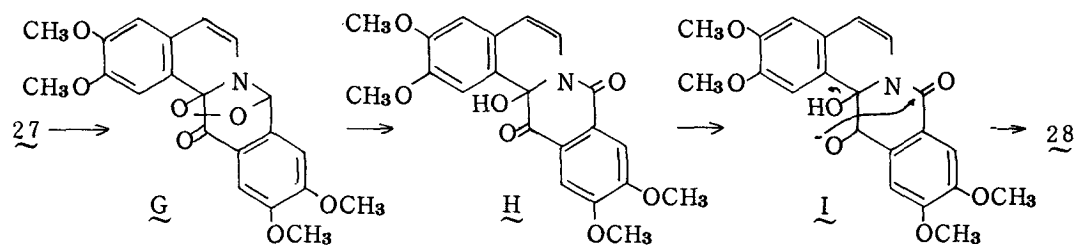


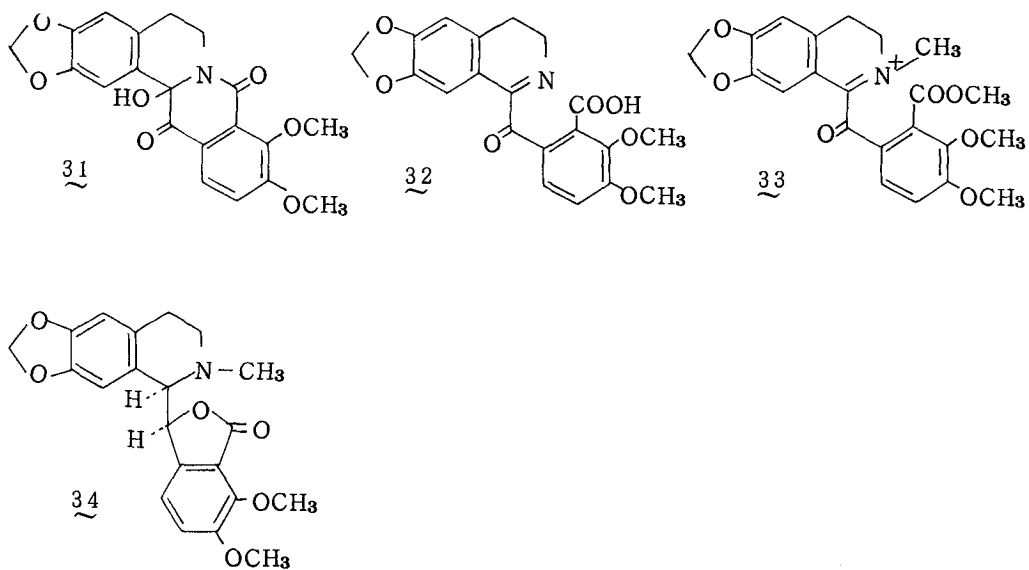
Chart 3

28 は接触還元後、N-メチル化することにより phthalideisoquinoline 29, 30 へと導かれた。

一方 epidioxide 12 は pyridinium chloride と処理することにより化合物 31 と 32 を与える。

31 は稀硫酸中で加熱することによって 32 を与え、逆に 32 を無水酢酸中で加熱すると 31 が生成する。32 はヨウ化メチルにてメチル化して 33 となし、これを水素化ホウ素ナトリウムで還元したところ目的の(出)  $\beta$ -hydrastine 34 が好収率で生成した。





## 結 論

1. tetrahydropprotoberberine 4 級塩にカルバニオン試薬を反応させることにより光学活性な spirobenzylisoquinoline 誘導体を合成することができた。
2. dihydropprotoberberine 誘導体の酸素酸化により生成する phenolbetaine 類は各種の isoquinoline alkaloid を合成する上で重要な中間体となり得る。本論文では、これらを key substance として 13 - hydroxyprotoberberine 類や phthalideisoquinoline 類に誘導した。

## 審 査 結 果 の 要 旨

Protoberberine alkaloid は植物界に広く分布し、なかでも berberine はキハダより多量かつ安価に得られることから薬用資源としての価値は高い。一方, protoberberine alkaloid は種々の isoquinoline alkaloid 類の生合成前駆体であることが実験により証明されている。以上の様な二つの見地に基き、著者は berberinium chloride を原料とし、生合成過程に類した経路により、二、三の isoquinoline alkaloid の合成を試み、成功している。

まず、光学活性な  $\beta$ -canadine methochloride をカルバニオンと処理することにより、光学活性な spirobenzyl isoquinoline 類に変換し、生成物の立体化学及び絶対配位を検討し、決定した。

次いで、この種のアлкаロイド類について、生体内代謝の典型である活性酸素による酸素酸化反応を試みた。即ち, dihydro-berberine (1) に対し、通常の条件下での光増感酸素化を行ったところ、C-13 位に酸素官能基が導入されたフェノールベタイン型化合物 (2) が好収率で得られることを見出した。このものから、 $\text{NaBH}_4$  還元により、ophiocarpine に誘導した。

また、フェノールベタイン自体も活性酸素に対して、反応性を有しており、光増感酸素化を行うと epidioxide (3) に変換されることを見出した。epidioxide (3) は光、熱、酸に対して多様な反応性を示す興味ある化合物である。epidioxide から、さらにいくつかの変換反応を試みている。

例えば、8-norcoralyne から誘導されるフェノールベタインを光酸素化し epidioxyide に導いた後  $\text{NaBH}_4$  で処理すると phthalideisoquinoline アルカロイドへ変換されることをみつけ、同方法により  $\beta$ -ヒドラスチンの合成を行っている。

以上の様に本研究では、tetrahydro-berberine 四級塩から Stevens 転位で spirobenzyl-isoquinoline を合成し、また dihydro-berberine 誘導体の光酸素化で生ずるフェノールベタインを Key 物質として、13-hydroxyprotoberberine 類や phthalideisoquinoline 類の合成にも成功したものであり、学位論文として充分価値のあるものである。

